Münster 1936 No 292

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von Antimon auf die Eiweißverdauung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Georg Trottenberg, Zahnarzt
aus Münster / Westf.

1935
Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Chemisch und pharmakologisch dem Arsen nahe verwandt ist das Antimon. Es steht in der fünften Gruppe des periodischen Systems zwischen dem Arsen und Wismut. Der Metallcharakter des Antimons ist dementsprechend stärker ausgeprägt als der des Arsens. So entsteht z. B. die Wasserstoffverbindung des Antimon schwieriger und ist auch weniger beständig. Die Oxyde des Arsens haben den Charakter einer Säure, nicht aber die des Antimons. Die den Arseniten entsprechenden Verbindungen des dreiwertigen Antimons sind nicht bekannt oder sehr unbeständig. Wegen ihrer Löslichkeit sind nur die Salze der Antimonylweinsäure für pharmakologische Untersuchungen und für die Therapie verwendbar, von denen das Kaliumsalz unter dem Namen Brechweinstein am meisten gebräuchlich ist. Das Antimon ist im Brechweinstein nur sehr lose gebunden, da es aus dieser Bindung mit Schwefelwasserstoff als Sb_2S_3 gefällt wird. Bei vergleichenden Untersuchungen von dreiwertigem Arsen und Antimon stellt man deshalb meist dem Arsenit den Brechweinstein gegenüber. Die der Arsensäure entsprechende Antimonsäure ist nicht bekannt, wohl aber eine Pyroantimonsäure, deren saures Kaliumsalz zum Nachweis von Natriumsalzen in der analytischen Chemie dient. Auch dem Arsen entsprechende organische Verbindungen sind in der Therapie als ätiotrope Heilmittel gegen Trypanosomenerkrankungen eingeführt worden, so z. B. das dem Arsaetin entsprechende Stibenyl, das fünfwertiges Antimon enthält. Eine dem Salvarsan entsprechende organische Antimonverbindung läßt sich nicht herstellen, weil sie unbeständig ist. Wie beim Arsen sind auch beim Antimon die dreiwertigen Verbindungen wesentlich wirksamer als die fünfwertigen, deshalb auch die erheblich höhere Giftigkeit der dreiwertigen Verbindungen. Hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung sind die Antimonverbindungen denen des Arsens derart nahe verwandt, daß im wesentlichen nur quantitative Unterschiede in der Wirkungsstärke auftreten. Im Gegensatz

zum Arsen werden die Antimonverbindungen schwerer resorbiert, sodaß sie eine Gewebsschädigung setzen und vom Magen aus durch örtliche Reflexreize Erbrechen hervorrufen. Oertlich angewandt bewirken Antimon- wie Arsensalze einen Zelltod. Die resorptiven Vergiftungenserscheinungen des Antimons stimmen in allen wesentlichen Merkmalen mit der Arsenvergiftung überein, vor allem allgemeine Lähmung der Blutkapillaren, besonders im Splanchnicus-Gefäßgebiet, heftige Enteritis mit blutigen Diarrhöen, die durch Lähmung der Darmkapillaren und auch z. T. durch direkte zelltötende Wirkung der ausgeschiedenen Antimonverbindungen hervorgerufen wird. Wegen dieser stark toxischen Eigenschaften ist die perorale Anwendung des Antimon in Form des Brechweinsteins als Expectorans und Emetikum mit Recht heute fast allgemein verlassen worden. Für die Therapie infrage kommen nur die organischen Antimonverbindungen. Die resorptiven chronischen Wirkungen von kleinen Antimonmengen äußern sich in ähnlichen Veränderungen des Stoffwechsels wie bei der Aufnahme von Arsen in kleinen Mengen. So wird z. B. Spießglanzerz (Sb_2O_3) in manchen Gegenden ebenso wie Arsenik dazu benutzt, um einen Stoffumsatz von Tieren zu erzielen. Auch in seinen Wirkungen auf intermediäre Stoffwechselvorgänge stimmt das Antimon weitgehend mit Arsen überein, wie vor allem Untersuchungen aus dem hiesigen Institut gezeigt haben. Das gilt für die Milchsäurebildung in überlebenden Organen [1]) und für die Beeinflussung der Sauerstoffaufnahme durch tierisches Gewebe [2]). Fünfwertige Arsen- bzw. Antimonverbindungen verändern die Sauerstoffzehrung nur schwach, während die dreiwertigen Verbindungen in höheren Konzentrationen die Sauerstoffaufnahme stark herabsetzen und sie in stärkeren Verdünnungen anregen. Bei extrem starker Verdünnung tritt besonders durch Arsenverbindungen häufig erneut eine Hemmung der Sauerstoffaufnahme ein. Die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe werden durch Arsenverbindungen [3]) im Gegensatz zu Antimonverbindungen, die fast unwirksam sind [4]), stark verändert. Fünfwertige und organische Arsenverbindungen sind wenig wirksam, dreiwertige hingegen steigern in starken Verdünnungen und hemmen in hohen Konzentrationen. Die Eiweißverdauung [5]) wird durch Arsenverbindungen nur wenig verändert, in stärksten

---

[1]) Bisping, M.: Inaugural-Dissert., Münster 1935; Zacharias: ebenda 1935.
[2]) Leifert: ebenda 1932; Wittebrock ebenda 1935 (in Vorber.).
[3]) Brackmann: ebenda 1934.
[4]) Schlinker: ebenda 1933.
[5]) Küpper: ebenda 1935.

Verdünnungen tritt eine leichte Beschleunigung des Eiweißabbaues auf und in höheren Konzentrationen eine leichte Hemmung.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, in der am hiesigen Institut üblichen Versuchsanordnung, wie sie in der Dissertation von Wäsche[6]) angegeben ist, den Einfluß von Antimonverbindungen auf die Verdauung von Eiweißstoffen durch Pepsin-Salzsäure und Trypsin zu untersuchen. Die im Schrifttum beschriebenen Versuche über die Antimonwirkung auf die Eiweißspaltung wurden lediglich mit Brechweinstein angestellt. Smorodinzew und Riabouschinsky[7]) untersuchten die Caseinverdauung durch Pepsin und fanden eine Verzögerung durch 0,01 % Antimon. Schwächere Konzentrationen sind ohne Einfluß. Die Trypsinwirkung wird nach Chittenden und Cummins[8]) nur durch höhere Konzentrationen von Brechweinstein gehemmt, in stärkeren Verdünnungen nicht beeinträchtigt, auch nicht gesteigert.

Untersucht wurde die Wirkung folgender Antimonverbindungen:

1. Tartarus stibiatus, Brechweinstein = Kaliumantimonyltartrat,
2. Kalium stibicum = saures Kaliumpyroantimoniat,
3. Stibenyl.

Untersucht wurden folgende Eiweißstoffe bzw. Eiweißabbauprodukte: 1. Eiereiweiß, 2. Casein, 3. Gelatine, 4. Pepton (Witte). Diese verschiedenen Eiweiße und Peptone werden durch Pepsin-Salzsäure und Trypsin in verschiedenem Umfange abgebaut. Durch Pepsin-Salzsäure leicht gespalten wird Eiereiweiß, etwas schwerer Casein und Gelatine überhaupt nicht. Pepton als Produkt der Pepsinverdauung, das sich neben Albumosen und Polypeptiden bei der Eiweißverdauung im Magen bildet, wird durch Pepsin-Salzsäure noch weiter aufgespalten, wie aus unseren Versuchen zu entnehmen ist. Die Trypsinwirkung, die normalerweise an den Endprodukten der Pepsinverdauung einsetzt, spaltet dementsprechend auch das Pepton sehr leicht in Aminosäuren auf. Auch das Casein ist der Trypsinwirkung sehr

---

[6]) Wäsche: Inaugural-Dissertation, 1935.
[7]) Smorodinzew u. Riabouschinsky: Biochem. Z. 144, 26, 1924 und 168, 73, 1926.
[8]) Chittenden u. Cummins: Studies from the Lab. of Physiol. Chem., Yale College, New Haven, 1, S. 100, 1855. Zit. in Heffters Handb. der experim. Pharmakol. Berlin, Springer 1927, Bd. III, 1. Seite 536.

leicht zugänglich, um ein vielfaches leichter als der Pepsin-Salzsäurewirkung. Die Gelatine, die von Pepsinsalzsäure nicht angegriffen wird, wird vom Trypsin abgebaut. Nicht angegriffen wird hingegen vom Trypsin Eiereiweiß, das besonders leicht durch Pepsin verändert wird. Die Abbauprodukte des Eiweißes nach der Pepsin-Salzsäurewirkung werden dann vom Trypsin weiter aufgespalten.

Versuchsergebnisse:

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 1—6 und in der Uebersichtstabelle zusammengefaßt. In den Tabellen ist zunächst der Jodverbrauch (n/100 J) in ccm angegeben. Der Jodverbrauch entspricht 50 ccm Filtrat = dem halben Versuchsansatz. Um die gefundenen Werte besser miteinander vergleichen zu können, wurden alle Werte auf den Kontrollversuch = 100 bezogen. Die Versuchsdauer betrug in allen Fällen 5 Stunden. Die Versuche wurden während der Dauer des Versuches in einem Brutschrank von 38 ° C gesetzt.

Tabelle 1.

Pepton : Pepsin
38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl
Direkter Vers.	4,4	4,4	4,4			
Kontrollversuch	6,6	6,6	6,6	100	100	100
1.10^{-8}	6,9	6,9	7,0	114	114	118
1.10^{-7}	6,9	6,9	7,0	114	114	118
1.10^{-6}	6,8	6,8	7,1	109	109	123
1.10^{-5}	6,8	6,8	7,0	109	109	118
1.10^{-4}	6,75	6,7	7,0	107	109	118
1.10^{-3}	6,5	6,4	6,5	96	91	96

Tabelle 2.

Eiereiweiß + Pepsin
38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl
Direkter Vers.	0,55	0,55	0,55			
Kontrollversuch	4,8	4,8	4,8	100	100	100
1.10^{-8}	4,7	4,3	4,6	98	88	96
1.10^{-7}	4,7	4,3	4,6	98	88	96
1.10^{-6}	4,6	4,2	4,6	96	86	96
1.10^{-5}	4,7	4,2	4,5	98	86	94
1.10^{-4}	4,6	4,2	4,5	96	86	94
1.10^{-3}	3,8	3,4	3,5	77	68	70

Tabelle 3.

Casein + Pepsin
38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stlb.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl
Direkter Vers.	0,5	0,5	0,5			
Kontrollversuch	2,6	2,6	2,6	100	100	100
1.10^{-8}	2,6	3,3	3,3	100	133	133
1.10^{-7}	2,6	3,3	3,3	100	133	133
1.10^{-6}	2,6	3,25	3,2	100	131	129
1.10^{-5}	2,5	3,25	3,2	95	131	129
1.10^{-4}	2,5	3,2	3,2	95	129	129
1.10^{-3}	2,0	2,2	2,2	72	81	81

Tabelle 4.

Pepton + Pankreatin
38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl
Direkter Vers.	4,5	4,5	4,5			
Kontrollversuch	13,1	13,1	13,1	100	100	100
1.10^{-8}	13,6	13,35	13,4	106	103	104
1.10^{-7}	13,6	13,4	13,3	106	104	102
1.10^{-6}	13,6	13,3	13,3	106	102	102
1.10^{-5}	13,6	13,4	13,3	106	104	102
1.10^{-4}	13,5	13,3	13,2	105	102	101
1.10^{-3}	13,6	13,25	13,25	106	101	101

Tabelle 5.

Gasein + Pankreatin
38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. siib.	Stibenyl
Direkter Vers.	0,4	0,4	0,4			
Kontrollversuch	16,5	16,5	16,5	100	100	100
1.10^{-8}	16,7	16,7	17,3	101	101	105
1.10^{-7}	16,7	16,7	17,2	101	101	104
1.10^{-6}	16,6	16,7	17,2	101	101	104
1.10^{-5}	16,5	16,7	17,2	100	101	104
1.10^{-4}	16,4	16,5	17,2	100	100	104
1.10^{-3}	16,4	16,5	17,1	100	100	104

Tabelle 6.

Gelatine + Pankreatin

38° 5 Std.

Konzentrationen	ccm n/100 J			% vom Kontrollversuch		
	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl	Tart. stib.	Kal. stib.	Stibenyl
Direkter Vers.	0,5	0,5	0,5			
ontrollversuch	4,65	4,65	4,65	100	100	100
1.10^{-8}	4,9	4,7	4,7	106	101	101
1.10^{-7}	4,9	4,7	4,7	106	101	101
1.10^{-6}	4,8	4,7	4,6	103	101	100
1.10^{-5}	4,7	4,7	4,7	101	101	101
1.10^{-4}	4,7	4,6	4,7	101	100	101
1.10^{-3}	4,6	4,6	4,5	100	100	97

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wird die Pankreatinwirkung auf die Spaltung von Pepton, Casein und Gelatine durch Antimonverbindungen in keiner Weise verändert, die Pepsinverdauung dagegen wird in förderndem oder hemmendem Sinne beeinflußt. Die Peptonspaltung wird durch Brechweinstein mit Ausnahme der höchsten Konzentration leicht gefördert; Kalium stibicum wirkt in der gleichen Weise. Etwas stärker wirksam ist organisch gebundenes Antimon. Die maximalen Steigerungen betragen aber auch hier nur 23 %. Die Spaltung des Eiereiweißes durch Pepsinsalzsäure ist gegenüber Brechweinstein u. Stibenyl in den Konzentrationen $1 \cdot 10^{-8}$ — $1 \cdot 10^{-4}$ nahezu vollkommen unempfindlich. Lediglich bei der höchsten Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ tritt eine nicht unerhebliche Hemmung von 23—30 % auf.

Die Hydrolyse des Caseins durch Pepsin-Salzsäure wird durch fünfwertiges Antimon, sowohl in anorganischer wie organischer Bindung mit Ausnahme der höchsten Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ nicht unerheblich gesteigert und zwar durch beide Verbindungen um den gleichen Betrag von rund 30 %. Die Hemmung bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-3}$ beträgt durch beide Verbindungen 19 %. Unter der Wirkung des Brechweinsteins beobachten wir keinen gesteigerten Kaseinabbau, sondern lediglich bei der höchsten Konzentration eine Hemmung von rund 30 %.

Uebersichtstabelle.

	Pepsin			Pankreatin		
	Pepton	Eier-eiweiß	Casein	Pepton	Eier-eiweiß	Casein
Tart. stib.						
1.10^{-8}	114	98	100	106	101	106
1.10^{-7}	114	98	100	106	101	106
1.10^{-6}	109	96	100	106	101	103
1.10^{-5}	109	98	95	106	100	101
1.10^{-4}	107	96	95	105	100	101
1.10^{-3}	96	77	72	106	100	100
Kalium stib.						
1.10^{-8}	114	88	133	103	101	101
1.10^{-7}	114	88	133	104	101	101
1.10^{-6}	109	86	131	102	101	101
1.10^{-5}	109	86	131	104	101	101
1.10^{-4}	109	86	129	102	100	100
1.10^{-3}	91	68	81	101	100	100
Stibenyl						
1.10^{-8}	118	96	133	104	105	101
1.10^{-7}	118	96	133	102	104	101
1.10^{-6}	123	96	128	102	104	100
1.10^{-5}	118	94	129	102	104	101
1.10^{-4}	118	94	129	101	104	101
1.10^{-3}	96	70	81	101	104	97

Unsere Versuche bilden eine Bestätigung der Ergebnisse von Smorodinzew und Mitarbeiter, die die Caseinverdauung durch Pepsin untersuchten. In Uebereinstimmung mit ihnen finden auch wir eine Hemmung der Caseinspaltung in hohen Konzentrationen und Wirkungslosigkeit in starken Verdünnungen, bei keiner Konzentration aber eine Beschleunigung der Caseinverdauung. Smorodinzew prüfte Brechweinstein in Verdünnungen bis zu $1{\cdot}10^{-7}$. Der Abbau von anderen Eiweißstoffen wurde von ihm nicht untersucht, desgleichen nicht die tryptische Verdauung. Die Versuche von Chittenden und Cummins, die die Einwirkung von Brechweinstein auf das proteolytische Ferment des Pankreas zum Gegenstand haben, bringen gleichfalls eine Bestätigung unserer Versuche. Auch sie beobachteten bei keiner Konzentration eine Förderung der Trypsin-

wirkung, in hohen Konzentrationen von 0,2—1,5 % eine Hemmung. Derart hohe Konzentrationen wurden von uns nicht untersucht, weil sie bei peroraler Zufuhr von Brechweinstein sich im Magen-Darm niemals einstellen können.

Zusammenfassung.

Der Einfluß von Antimonverbindungen sowohl in drei- wie in fünfwertiger Form auf die peptische und tryptische Verdauung von Eiweißstoffen ist nur sehr gering. Vollkommen unbeeinflußt ist die Verdauung der Eiweißstoffe durch Pankreatin. Die Caseinverdauung durch Pepsin-Salzsäure wird durch fünfwertige Antimonverbindungen mit Ausnahme der höchsten von uns angewandten Konzentration von $1 \cdot 10^{-3}$ gesteigert, durch Brechweinstein nicht verändert. Die Verdauung von Eiereiweiß wird nur durch Kalium stibicum leicht herabgesetzt, nicht aber durch die beiden übrigen Antimonverbindungen. Die im Schrifttum vorliegenden Ergebnisse über den Einfluß von Brechweinstein auf die Eiweißspaltung konnten bestätigt werden.

Lebenslauf.

Ich wurde am 4. Nov. 1910 zu Münster als Sohn des Reichsbahnoberinspektors Georg Trottenberg geboren. Nach Besuch einer Vorschule kam ich 1920 auf das Städt. Gymnasium zu Münster. Ostern 1928 ging ich auf das Gymnasium Laurentianum zu Warendorf, an dem ich Ostern 1931 meine Reifeprüfung ablegte. Ich studierte in Münster Zahnheilkunde und bestand nach 7 Semestern mein Staatsexamen.